

**Guggul, et tradisjonelt ayurvedisk, indisk  
kosttilskudd - har det effekt på moderat  
forhøyet kolesterol?**

*En randomisert, kontrollert undersøkelse.*



*Prosjektoppgave i medisin, Universitetet i Oslo, mars 2006*

***Stud med Lise Anett Nohr***

*Kull V-01*

*[l.a.nohr@studmed.uio.no](mailto:l.a.nohr@studmed.uio.no)*

*Veileder:*

*professor Jørund Straand, Seksjon for allmennmedisin, Institutt for*

*allmenn- og samfunnsmedisin, Universitetet i Oslo*

<b>Innhold</b>	<b>side</b>
<u>Abstract (engelsk sammendrag)</u>	<u>3</u>
<u>Sammendrag</u>	<u>4</u>
<u>Bakgrunn</u>	<u>5</u>
<u>Gugguls mulige farmakologiske effekter</u>	<u>7</u>
<u>Metoder og materiale</u>	<u>10</u>
<u>Studiedesign</u>	<u>10</u>
<u>Deltakere</u>	<u>11</u>
<u>Intervensjon</u>	<u>11</u>
<u>Laboratorieanalyser</u>	<u>13</u>
<u>Statistiske analyser</u>	<u>14</u>
<u>Etikk</u>	<u>15</u>
<u>Resultater</u>	<u>15</u>
<u>Diskusjon</u>	<u>18</u>
<u>Referanser</u>	<u>26</u>
<u>Tabeller og figurer</u>	<u>29</u>
<u>Tabell 1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier</u>	<u>29</u>
<u>Tabell 2. Innhold i guggul-kapsler og Triphala Plus</u>	<u>30</u>
<u>Tabell 3. Laboratorieanalyser</u>	<u>31</u>
<u>Tabell 4. Deltakerkarakteristika ved baseline</u>	<u>32</u>
<u>Tabell 5. Laboratorieanalyser resultater</u>	<u>33</u>
<u>Tabell 6. Lineær regresjonsanalyse</u>	<u>34</u>
<u>Tabell 7. Rapporterte bivirkninger</u>	<u>35</u>
<u>Figur 1. Bilde av <i>Commiphora mukul</i> (forside og tabell 2.)</u>	<u>30</u>
<u>Figur 2. Forsøksdesign og pasientflyt i studien</u>	<u>36</u>

## **Abstract**

**Background:** Guggul, herbal extracts from resin of the *Commiphora mukul* tree, is widely used in Asia as cholesterol-lowering agents from the Indian traditional system of medicine. Their popularity is increasing in the US and Western Europe. Guggulsterones, the presumed bioactive compounds of guggul, may antagonise two nuclear hormone receptors involved in cholesterol metabolism, which is a possible explanation for hypolipidemic effects of these extracts. However, publications of efficacy data on the use of guggul extracts in Western populations are scarce.

**Objective:** To study the efficacy of guggul on blood lipids in healthy adults with moderately increased cholesterol.

**Methods:** Double-blind, randomised, placebo-controlled trial in Norwegian general practice. 43 women and men, age 27 to 70, with moderately increased cholesterol, randomised to use 4 capsules daily, either of guggul or placebo, for 12 weeks.

**Outcome measures:** Mean change in levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and total cholesterol/HDL-C-ratio compared with baseline. Levels were measured at baseline, after 6 and 12 weeks. In addition, unexpected effects and adverse events were recorded.

**Results:** Three of the 43 participants originally randomised, were excluded: one because of concurrent disease, another because he developed a skin rash, the third discontinued for reasons not related to the trial. In addition, incomplete laboratory data were gathered for six participants. Because of technical mistakes, these measurements were lost. 34 participants accomplished the trial (18-guggul, 16-placebo), with complete laboratory data. After 12 weeks, mean levels of total cholesterol and HDL-C in the active group were significantly reduced (respectively 3,4% and 6,3%) compared with the placebo group. However, the mean levels of LDL-C, triglycerides, and total cholesterol/HDL-C-ratio between the two groups did not change significantly. The guggul capsules were generally well tolerated, but seven participants treated with guggul reported mild gastrointestinal discomfort, compared with one in the placebo group. One participant treated with guggul developed a skin rash, two reported thyroid related problems.

**Conclusions:** This randomised placebo-controlled trial did not altogether show guggul to improve levels of blood lipids in adults with moderately increased cholesterol: levels of total cholesterol and HDL-C were significantly reduced. However, total cholesterol/HDL-C-ratio did not change significantly.

We can not recommend use of guggul on this indication. Further study is necessary before a definitive conclusion on the efficacy and safety of guggul can be reached.

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Guggul, ekstrakter fra harpiks til treet *Commiphora mukul*, kjent fra indisk tradisjonell medisin, benyttes i stort omfang som kolesterolsenkende middel i Asia. Middelets popularitet er økende i USA og ellers i vesten. Det er holdepunkter for at guggulsteroner, de bioaktive komponentene i guggul, kan være antagonister for to nukleære hormonreseptorer involvert i kolesterolmetabolismen. Dette er framholdt som mulig forklaring på at ekstraktene angivelig kan ha en lipidsenkende effekt. Imidlertid finnes det få publikasjoner med pålitelige data om middelets effekt i vestlige populasjoner.

**Mål:** Å studere virkningen av guggul på blodlipider hos friske voksne med moderat forhøyet kolesterol.

**Metoder:** Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie i norsk allmennpraksis. 43 kvinner og menn, fra 27 til 70 år, med moderat forhøyet kolesterol, ble randomisert til å bruke 4 kapsler daglig med enten guggul eller placebo i 12 uker.

**Utkommemål:** Gjennomsnittlig endring i nivåer av totalkolesterol, low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C), triglyserider og totalkolesterol/ HDL-ratio sammenlignet med baseline. Nivåer ble målt ved baseline, etter 6 og 12 uker. I tillegg ble uventede effekter og bivirkninger dokumentert.

**Resultater:** Av de 43 deltakerne som opprinnelig ble randomisert, ble tre ekskludert: en på grunn av (samtidig) sykdom, en annen på grunn av utvikling av et hudutslett, den tredje trakk seg fra undersøkelsen etter eget ønske. Ytterligere seks endte med ufullstendige laboratoriedatasett. Grunnet tekniske feil gikk en del måleresultater tapt. 34 deltakere (18-guggul, 16-placebo) gjennomførte intervensjonen, med komplette laboratoriedata. Etter 12 uker, var gjennomsnittlige nivåer av totalkolesterol og HDL-C i aktiv gruppe signifikant redusert (henholdsvis 3,5 % og 6,3 %) sammenlignet med placebogruppen. Gjennomsnittsverdiene for LDL-C, triglyserider, og totalkolesterol/ HDL-ratio, endret seg ikke signifikant i de to gruppene. Generelt ble guggul-kapslene godt tolerert, men 7 deltakere behandlet med guggul rapporterte om lette gastrointestinale plager, sammenlignet med en i placebogruppen. En deltaker behandlet med guggul utviklet et hudutslett, to rapporterte om thyroidearelaterte problemer.

**Konklusjon:** I denne randomiserte og kontrollerte studien kunne vi alt i alt ikke vise at guggul gir en mer fordelaktig serumlipidprofil hos pasienter med moderat forhøyet kolesterol: totalkolesterol og HDL-C ble signifikant redusert, imidlertid endret ikke totalkolesterol/ HDL-ratio seg signifikant. Vi kan ikke anbefale bruk av guggul på denne indikasjonen. Mer forskning må til før en endelig konklusjon omkring gugguls effekt og sikkerhet kan fastsettes.

## Bakgrunn

Ayurveda, tradisjonell medisin i India, er sannsynligvis ett av verdens eldste medisinske system som fortsatt blir praktisert. Ordet ayurveda stammer fra to ord på sanskrit, *ayu* som betyr liv, og *veda* som betyr viten (1,2). Å ha kunnskap om livet, er *ayurveda*.

Ayurvedisk medisin er opptatt av hele menneskets tilværelse, både fysisk, mentalt og åndelig. Blant de viktigste virkemidlene i behandling og forebygging, er endringer i livsstil og kosthold, inkludert bruk av urter, mineraler og oljer (2). I utgangspunktet var ayurvedisk filosofi basis for åndelige og religiøse disipliner. Siden ayurveda også omfatter medisinsk kunnskap, spredte den seg etter hvert til alle lag av befolkningen som en del av folkemedisinen i India. I dag er ayurvedisk medisin et av de offisielle medisinske systemene i India (2).

En kjent ayurvedisk medisinsk tekst, Sushruta Samhita (600 f.Kr.), beskriver nytten av harpiks fra treet *Commiphora mukul* i behandlingen av en rekke lidelser, inkludert betennelse, leddplager og fedme (3).

Guggulipid er en etylacetat-ekstrakt fra harpiksen til *Commiphora mukul*, og benyttes mye som et lipidsenkende middel i India (3). På bakgrunn av flere studier, både humane og animalske, de fleste utført i India, hevdes stoffet å kunne redusere både nivåer av low-

density lipoprotein (LDL-C), kolesterol og triglyserider i blodet (3-8).

Forhøyede blodlipider er kjente risikofaktorer for utvikling av hjerte-karsykdommer, og totalkolesterol/HDL-ratio har vist seg å være en god prediktor for koronarsykdom. Hjerte-kardødsfall er nest hyppigste dødsårsak i Norge (for de under 80 år), og utgjorde i 2003 39 % av alle dødsfall for menn under 70 år og kvinner under 80 år (9). Fordi hjerte-kardødsfall er en av de viktigste dødsårsakene, er det av stor interesse å forbygge kjente risikofaktorer.



I Norge blir produktet CardioReuma markedsført som et kosttilskudd basert på den indiske tradisjonelle medisinen, ayurveda (10). I følge produktinformasjonen til CardioReuma, heter det seg at hovedingrediensen guggul skal ha dokumentert effekt i forhold til å redusere kolesterol og triglyserider, og at det i tillegg er godt for leddene. De andre ingrediensene i produktet (ingefær, lang pepper, svart pepper og *Terminalia chebula*) hevdes å styrke fordøyelsen og skal angivelig bedre opptaket av produktet (10).

I 1987 ble guggulipid godkjent til bruk som et lipidsenkende legemiddel i India (11). Først i 1994 ble middelet omtalt i et vestlig medisinsk tidsskrift, Cardiovascular Drugs and Therapy, i form av

en indisk studie (5). Senere studier har vist at guggulipid ga signifikante reduksjoner i totalkolesterol, LDL-C og triglyserider mens det økte HDL-C (12). Men de fleste studiene er små og beheftet med metodiske svakheter.

I to kliniske studier fra India utført henholdsvis i 1989 og 1994, ble det funnet at guggulipid reduserer blodlipidnivåene (4,5). I publikasjonen fra 1989 ble den kolesterolsenkende effekten av guggulipid og klofibrat (et reseptpliktig blodlipidsenkende middel) sammenlignet i en dobbeltblind, crossover studie hos 125 pasienter med hyperkolesterolemi. Etter 12 uker behandling, senket guggulipid gjennomsnittlig nivåene av totalkolesterol og triglyserider med henholdsvis, 11 % og 16,8 % (4). I den randomiserte, placebokontrollerte studien fra 1994, senket guggulipid nivåene av totalkolesterol med 11,7 %, LDL-C med 12,5 %, triglyserider med 12 %, og totalkolesterol/HDL-ratio med 11,1 % (5).

### **Gugguls postulerte farmakologiske effekter**

Guggulipid som blir ekstrahert fra guggul inneholder plantesteroler; guggulsteronene E og Z (3). Plantesteroler inngår blant annet i plantecellemembraner. Deres kjemiske struktur er svært lik kolesterol, bortsett fra små variasjoner i sidekjeden. I motsetning til kolesterol dannes ikke plantesteroler i

menneskekroppen, og plantesteroler absorberes i liten grad fra tarmen. Plantesteroler hevdes å ha lipidreduserende effekter (13). I guggul antas plantesterolene E-og Z-guggulsteron å være de bioaktive komponentene, og i flere dyremodeller er de vist å være lipidsenkende (3). I dyreeksperimentelle studier, på rotter (6,7), hunder og aper (8), er det rapportert at guggulsteronene utøver effekt på lipider. Flere hypoteser er blitt presentert for å forklare disse lipidsenkende effektene. Eksperimentelle undersøkelser på mus og in vitro har vist at guggulsteroner fungerer som antagonister til farnesoid-X-receptoren (FXR)<sup>1</sup>, og gallesyre reseptoren (BAR), 2 nukleære hormonreseptorer involvert i gallesyrereguleringen og kolesterolmetabolisme (14-17).

I en annen eksperimentell studie hevder forfatterne at guggulsteroner inhiberer gallesyresekresjon fra hepatocytter til gallen, og aktiverer pregnane-X-receptoren (PXR)<sup>2</sup> til å inhibere gallesyresyntese i leveren. Redusert omdanning av kolesterol og gallesyreekskresjon og kan lede til: økt hepatisk kolesterol, hemmet intestinal kolesterolabsorpsjon, og dermed lavere serumkolesterol (16). PXR regulerer ekspresjon av cytokrom P450 (CYP) 3A4 monooxygenase. Cytokrom P450 systemet er ansvarlig for metaboliseringen av en stor andel legemidler (3,14,17).

---

<sup>1</sup> FXR er medlem av den nukleære hormonreseptor superfamilien, og finnes hovedsakelig i lever, nyrer og tynntarmen. Gallesyrene er de fysiologiske ligandene til FXR (3).

<sup>2</sup> PXR er en annen nukleær reseptor, medlem av steroid/thyroid hormonreseptor-familien.



Gugguls tendens til aktivering av PXR innebærer derfor at guggulipid muligvis også kan påvirke metabolismen av enkelte legemidler. Det foreligger imidlertid få pålitelige data om at guggulpreparater interagerer signifikant med reseptpliktige legemidler (3).

I tillegg til lipidsenkende effekter er det rapportert at guggul skal ha andre gunstige effekter, blant annet på inflammasjon og akne, samt at middelet skal ha en stimulerende effekt på thyroideakjertelen (3). Disse effektene er imidlertid sparsomt dokumentert.

Rapporterte bivirkninger av guggul omfatter gastrointestinale plager, spesielt løs mage/diaré, men også kvalme, raping og hikke (3,5). Ellers er det beskrevet hodepine og hudutslett (3,5).

Administrert i dosen 400 mg per dag i 4 uker, ble guggulipid funnet å ikke påvirke lever- eller nyrefunksjon, eller ha effekt på vanlige hematologiske parametere (3).

Etter vår kunnskap var den lipidsenkende effekten av guggul ikke utprøvd hos vestlige personer før denne undersøkelsen. Fordi kliniske effekter av guggulipid hos mennesker med forhøyet kolesterol er så ufullstendig klarlagt, gjennomførte vi en

dobbelblindet, randomisert og placebokontrollert klinisk utprøving for å undersøke middelets mulige lipidsenkende effekt hos friske voksne med moderat forhøyet kolesterol.

## **Metoder og materiale**

Initiativtager og prosjektleder for studien var allmennlege Lars Bjørn Rasmussen ved Maharishi Ayurveda Helsesenter på Mesnali, Lillehammer. Fordi prosjektleder ikke så seg i stand til å slutføre prosjektet (databearbeidelse, analyse og artikkelskriving), ble materialet sendt til veileder som rekrutterte undertegnede medisinstudent til å skrive prosjektoppgave i medisin basert på dette.

## **Studiedesign**

Studiedesignet var en dobbelblindet, randomisert og placebokontrollert utprøving (tre måneder) i norsk allmennpraksis. Deltakerne i studien ble rekruttert basert på kolesterolprøver tatt på respektives lokale legekantor. Rekrutteringen startet november 2001.

Randomisering av inkluderte pasienter til henholdsvis aktiv- og placebogruppe ble utført på seksjon for allmennmedisin ved

Universitetet i Oslo. Intervensjonen ble gjennomført fra slutten av februar til midten av mai 2003.

### **Deltakere**

Aktuelle deltakere i studien var kvinner og menn i alderen 25-70 år med moderat forhøyet total kolesterol (mellom 6-8 mmol/L) og LDL over 4 mmol/L. Eksklusjonskriterier var: familiær hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, koronarsykdom, eller triglyseridverdier over 4 mmol/L.

#### Tabell 1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Deltakerne ble rekruttert på ulike allmennlegekontor i Oppland og Hedmark. Totalt 43 pasienter ble inkludert i undersøkelsen.

Deltakerne ble randomisert til å få enten guggulpreparat (pluss kosttilskuddet Triphala Plus) eller placebo (pluss kosttilskuddet Triphala Plus) i totalt 12 uker. For å kontrollere for eventuelt bias som en potensiell kostholdsending under studiens forløp ville representere, ble det gjennomført to kostholdsregistreringer.

Deltakerne ble ellers instruert i å opprettholde en stabil diett og et jevnt nivå med fysisk aktivitet under intervensjonen.

### **Intervensjon**

Guggul-kapslene som ble brukt i studien var levert av produsenten Maharishi Ayurveda Products International (MAPI), New Delhi

India (18). De inneholdt samme bestanddeler som kosttilskuddet CardioRauma som selges i Norge. Prosjektleder Lars Bjørn Rasmussen ved Maharishi Ayurveda Helsesenter, Mesnali, meddeler at hver aktive guggul-kapsel inneholdt 540mg guggul, som i følge han ikke er kunstig framstilt guggulipid, men naturlig rå guggul fra harpiksen til treet *Commiphora mukul*. Hver kapsel var dessuten tilsatt urtene *Terminalia belerica*, *Terminalia chebula*, *Emblica officinalis*, ingefær, lang pepper og svart pepper (10,18). Tilsetningene av lang pepper, svart pepper og ingefær skulle angivelig dempe eventuelle gastrointestinale plager fra guggulpreparatet, sammen med de andre urtene som angivelig skulle rense ut slagstoffer. Placebo ble utdelt i kapsler identiske med de aktive guggul-kapslene med hensyn til vekt, farge og utseende, samt tilnærmet lik lukt og smak.

Etter randomiseringen mottok deltakerne enten kapsler med aktivt guggul eller placebo i en dobbelblind prosedyre. De ble instruert til å ta 4 kapsler daglig med varmt vann i 12 uker; 2 kapsler morgen og kveld 30 minutter før måltid.

I tillegg til kapslene i utprøvingen, tok alle deltakerne to kapsler morgen og kveld av kosttilskuddet Triphala Plus. Dette kosttilskuddet inneholder ulike doser av flere tilsetninger som også var i de aktive kapslene. I følge prosjektleder Lars Bjørn

Rasmussen, ble Triphala Plus gitt som et tillegg for å ”rense ut slaggstoffer og avgifte fordøyelsen”, i samsvar med prinsipper i ayurvedisk medisin.

#### Tabell 2. Innhold i guggul-kapsler og Triphala Plus

Deltakerne fikk et registreringsskjema for å dokumentere (datert og kvantitert) inntak av utprøvningskapslene, og eventuelle bivirkninger eller andre uventede virkninger under intervensjonen. Utprøvingen skulle foregå i 84 dager og ved start fikk alle utdelt kapsler til 90 dagers forbruk.

#### **Laboratorieanalyser**

Lipid- og lipoproteinkonsentrasjoner ble målt ved intervensjonsstart, etter 6 og 12 uker (ved intervensjonsslutt). Vanlig lipidstatus (totalkolesterol, LDL-C, HDL-C og triglyserider) ble analysert enzymatisk og beregnet etter standardiserte laboratorieprosedyrer. Totalkolesterol/HDL-ratio ble beregnet senere. Ved baseline og intervensjonsslutt ble det dessuten tatt blodprøver for undersøkelse av lever- og nyrefunksjon, med henholdsvis s-ALAT og s-kreatinin. Alle laboratorieprøvene ble tatt på pasientenes respektive fastlegekontor (om morgenen etter 12-timers faste), og sendt til Rikshospitalet der de ble frosset ned og analysert samlet ved prosjektslutt. Alle laboratorieanalysene ble finansiert gjennom dette prosjektet.

Oversikt over hvilke prøver som ble tatt når under intervensjonen, er gjengitt i tabell 3.

### Tabell 3. Laboratorieanalyser

#### **Statistiske analyser**

Studien var opprinnelig planlagt slik at det skulle være mulig å påvise en gjennomsnittlig reduksjon av total kolesterol på 10 %, over intervensjonstiden på 12 uker, hvilket man anså å være et realistisk mål ut fra tidligere forskning. Med antatt gjennomsnittsverdi av kolesterol: 7,00 mmol/L, kolesterolreduksjon: 0,7 mmol/L, standarddeviasjon: 1,5, styrke: 90 % og signifikansnivå på 5 % og analyse ved hjelp av en tosidig, parret t-test, ble det estimert at det minimum var behov for 51 deltakere i studien. Med et frafall på 9 personer var siktemålet å inkludere 60 deltakere til forsøket.

Hovedutkommevariabler var total kolesterol, low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C), triglyserider og total kolesterol/ HDL- ratio.

Data ble kodet og lagt inn i statistikkprogrammet NSDstat Pro, versjon 1.3 fra 2004 (Norsk samfunnsvitenskaplig datatjeneste).

Til sammenligning av proporsjoner ble det brukt 95 % konfidensintervall, eller kji kvadrat test. Til sammenligning av gjennomsnittsverdier ble det brukt T-test (basert på mean og

standarddeviasjon). Multippel regresjonsanalyse ble brukt for sammenligning av gjennomsnittlige individuelle endringer i laboratorieparameterne gjennom intervensjonsperioden.

## **Etikk**

Det er innhentet skriftlig informert samtykke fra samtlige deltakere, som var informert om forsøket både skriftlig og muntlig. Prosjektet var godkjent av den regionale etiske komité, og konsesjon til datainnsamlingen var innhentet fra Datatilsynet.

## **Resultater**

Figur 2. viser forsøksdesign og pasientflyt i studien. Tabell 4. viser karakteristika ved pasienter randomisert til henholdsvis behandlingsgruppe aktiv (guggul) og placebo. Ved inklusjon var de to gruppene sammenlignbare med hensyn til lipidverdier, alder og kjønn.



Figur 2. Forsøksdesign og pasientflyt i studien

Tabell 4. Deltakerkarakteristika ved baseline

Alle de 43 deltakerne som ble randomisert til å delta i studien var etniske nordeuropeere. Tre av de 43 deltakerne ble ekskludert fra studien: en på grunn av eget ønske, en annen på grunn av nyoppstått annen sykdom, og en tredje ble tatt av undersøkelsen på

grunn av et hudutslett som debuterte få dager etter studiestart. For ytterligere 6 deltakere har vi innkomplette data for laboratorieanalyser på grunn av tekniske feil i forbindelse med oppsamling og lagring av blodprøvene. Det foreligger derfor bare komplette datasett for til sammen 34 deltakere (18 i guggul- og 16 i placebo-gruppen).

Det ble observert en liten reduksjon av total kolesterol og HDL-C i den aktive behandlingsgruppen sammenlignet med placebo. Ingen signifikante endringer i blodprøver for lever- (ALAT) eller nyrefunksjon (kreatinin) ble observert hos deltakerne under intervensjonen, tabell 5.

#### Tabell 5. Laboratorieanalyser resultater

Analyse med multipl regrejon viste at gjennomsnittlige nivåer av total kolesterol og HDL-C etter 12 uker i aktiv gruppe ble signifikant redusert (henholdsvis 3,5 % og 6,3 %) sammenlignet med placebo-gruppen, tabell 6. Med samme metode ble det ikke funnet signifikante endringer av LDL-C, triglyserider eller total kolesterol/ HDL-ratio.

#### Tabell 6. Multipl regrejonsanalyse



Det var flere rapporterte bivirkninger i aktiv gruppe sammenlignet med i placebogruppen, tabell 7. Av 22 deltakere i aktiv gruppe rapporterte 9 (7 gastrointestinale plager, 2 økt slapphet; assosiert med tyroksinbehandlet hypotyreose) mulige bivirkninger, i tillegg til den ene pasienten som gikk ut av studien rett etter intervensjonsstart på grunn av et hudutslett. I placebogruppen rapporterte 4 av 19 deltakere om ulike plager, tabell 7. Forskjellen mellom gruppene ga en p-verdi på 0,13 ved kji kvadrat-analyse, 95 % KI=26,4 (-0,3 til 53,1). Konfidensintervallet er meget vidt, og omfatter så vidt 0: forskjellen var altså ikke signifikant.

#### Tabell 7. Rapporterte bivirkninger

Compliance kontroll viste at korrekt bruk av antall kapsler i den aktive gruppen var 99 %, og 98 % i placebogruppen. Ingen deltakere hadde et kapselinntak på mindre enn 85 %.

En ernæringsfysiolog utførte selve kostholdsundersøkelsene, og konkluderte i sin selvstendige rapport (data ikke vist) med at deltakernes kosthold ikke hadde endret seg vesentlig underveis. Dermed var alle kontrollert for eventuelle kostholdsendringer som kunne hatt betydning for resultatet.

## Diskusjon

I denne randomiserte, kontrollerte og dobbeltblinde studien har vi undersøkt den lipidsenkende effekten av guggul hos friske voksne med moderat forhøyet kolesterol. Guggul viste seg å gi en signifikant reduksjon av totalkolesterol og HDL-C, mens endringene i de andre lipidparametrene var ikke signifikante. Imidlertid var gjennomsnittlig reduksjon av totalkolesterol og HDL-C uansett ikke større enn henholdsvis 3,5 % og 6,3%. Totalkolesterol/ HDL-ratio endret seg ikke tilsvarende.

Spørsmålet er om disse resultatene har noen klinisk signifikans av allmenn interesse. Var undersøkelsen godt nok utformet, med relevante inklusjonskriterier og relevant aktivt stoff i intervensjon? Var deltakerne representative og tilnærmet likt fordelt i de to gruppene?

Gruppene var temmelig like ved oppstart av studien, med hensyn til alder og kjønn, og de aktuelle utkommeverdene. Imidlertid viste det seg at kolesterolverdiene endret seg fra inklusjonstidspunktet til intervensjonsstart slik at forskjellene mellom utgangsverdiene i aktiv- og placebogruppen, ble noe større enn på randomiseringstidspunktet. Gruppene ble behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert.

Ideelt sett bør eventuelle tilleggstiltak unngås ved utprøvingen av en intervensjon, eller være like i grupper som sammenlignes. I den aktuelle utprøvingen var kostholdsundersøkelsen ment å skulle representere en kontroll for eventuell feilkilde som kostholdsendringer kunne ha bidratt til. Det kan diskuteres i ettertid om det var spesielt gunstig at deltakerne ble satt på et tillegg av annet kosttilskudd under intervensjonen. Men også dette tilleggstiltaket var likt for begge gruppene.

Målet om å få minst 51 deltakere til å gjennomføre studien ble ikke oppfylt. At tre deltakere ikke gjennomførte studien og at det i tillegg for seks personer var innkomplette data for utkommevariablene, bidro til å svekke studien ytterligere. På bakgrunn av disse årsakene hadde studien neppe tilstrekkelig styrke til sikkert å kunne påvise små endringer i lipidverdier mellom de to gruppene.

Under planlegging og gjennomføring av denne studien var ingen større randomiserte, kontrollerte undersøkelser om bruk av guggul hos hvite kjent. I august 2003 ble det imidlertid publisert en veldesignet randomisert, kontrollert studie fra USA (11).

Deltakerne var 103 friske voksne med primær hyperkolesterolemi (LDL-C: 3,37-5,19 mmol/L og triglyserider under 4,52 mmol/L), og som hadde et typisk vestlig kosthold (11). Intervensjonen i aktiv

gruppe var standardisert guggulipid (inneholdende 2,5 % guggulsteroner) gitt i to ulike doser (guggulipid: standarddose 1000 mg og høy dose 2000 mg). Her fant man signifikante økninger i LDL-C nivåer ved bruk av guggul, men derimot ingen signifikante endringer i total kolesterol, HDL-C eller triglyserider (11).

Disse resultatene støtter delvis funnene i vår undersøkelse som heller ikke viste at guggul endret total kolesterol/HDL-ratio og alt i alt gir en mer fordelaktig lipidprofil.

De siste årene har det kommet flere publikasjoner om gugguls farmakologiske effekter, sikkerhet og mulige interaksjoner. I en amerikansk oversiktsartikkel fra 2005 basert på systematisk søk i 9 litteraturdatabaser gjennomgikk forfatterne gugguls virkninger i forhold til hyperkolesterolemi (12). Deres konklusjon er at effektene av guggulipid hos pasienter med forhøyet kolesterol ennå ikke er fullstendig klarlagt. Resultater fra ulike undersøkelser spriker, noen studier finner kolesterolsenkende effekter, mens andre finner ingen fordelaktige effekter av guggul (12). Det påpekes derfor at ytterligere forskning er nødvendig før definitive konklusjoner om gugguls virkninger sammenlignet med placebo kan fastslås (12).

Det er heller ikke gjort studier der men sammenligner guggulpreparater med statiner (HMG-CoA reductasehemmere), eller som har undersøkt langtidseffekter av guggul på hjertekarsykdommer i forhold til morbiditet eller mortalitet (12).

I nyere studier rapporteres det at guggulsteroner i tillegg til lipidsenkende effekter, også har antioksidative egenskaper som spesielt skal være gunstige mot aterosklerose (20), samt blodplateeffekter ved å inhibere blodplate-aggregering, anti-inflammatoriske effekter og effekter på tyroideakjertelen (12).



I en nylig publikasjon fra 2005 rapporteres det dessuten at guggulsteronene er blandete steroidreseptor-ligander, ved at begge stereoisomerene guggulsteron E og Z binder seg til steroidreseptorer med mye høyere affinitet enn til farsenoid-X-reseptoren, blant annet mineralkortikoid-, androgen-, glukokortikoid- og progesteronreseptorer (21).

Det finnes ingen andre publiserte gyldige data over guggulekstrakters sikkerhet i vestlige populasjoner, bortsett fra studien fra USA (11). Her fant man i likhet med oss økt forekomst av uønskede effekter i form av løs mage/diaré og dermatologiske reaksjoner (11).

Hypersensitive hudreaksjoner under bruk av guggul er også omtalt i oversiktsartikkelen fra 2005 (12), og her anføres det at i de fleste tilfellene kom reaksjonene innen 48 timer etter terapistart, og at de forsvant spontant innen en uke etter terapiavbrudd (12). Et tilfelle av rabdomyolyse er rapportert (22).

I vår undersøkelse ble guggul godt tolerert av de fleste, men 7 deltakere behandlet med guggul rapporterte om lette gastrointestinale plager, som diaré og løs mage, sammenlignet med en med i placebogruppen. Gastrointestinale plager er de hyppigst rapporterte bivirkningene også fra andre kliniske studier med guggulpreparater (3). En deltaker behandlet med guggul i vår studie utviklet hurtig et hudutslett og ble tatt ut av studien. Vi kan ikke utelukke at dette var et hypersensitivt utslett forårsaket av guggul. To deltakere i aktiv gruppe som brukte tyroksin på grunn av hypotyreose rapporterte dessuten om økt slapphet etter at de startet med guggul. I undersøkelsen var det totalt sett langt flere bivirkninger rapportert i aktiv gruppe enn i placebo, men materialet var for lite til at de observerte forskjellene kunne bekreftes statistisk.

Det hersker usikkert om guggul har mulige interaksjoner med antikoagulasjonsbehandling og behandling av tyroidealidelser, fordi guggul angivelig skal ha effekter på henholdsvis



platefunksjon og tyroideakjertelen (12). Det advares derfor til forsiktig bruk av guggul hos pasienter med blødningsrisiko og som har tyroidealidelser (12). Co-administrasjon av guggulipid har blitt rapportert å hemme biotilgjengeligheten av beta-blokkeren propranolol, og kalsiumkanalblokkeren diltiazem (12). En kan tenke seg mulige interaksjoner med warfarin, men vi har ikke funnet dokumentasjon for dette. Under graviditet og amming frarådes bruk av guggul, grunnet manglende dokumentasjon (12).

I 2004 kunne en undersøkelse fra USA avsløre at flere typer ayurvediske urteprodukter på markedet inneholdt skadelige mengder av tungmetaller eller arsenikk (23). Brukere av ayurvedisk medisin kan derfor risikere tungmetallintoksikasjon, og forfatterne anbefaler at testing for toksiske tungmetaller i ayurvediske urtemedisiner burde være obligatorisk (23). Alle produktene fra produsenten MAPI, som ble brukt i vår undersøkelse, kontrolleres for tungmetaller, plantevernmidler og mikrober (18).

En europeisk publikasjon fra 2005 rapporterer at blant kvinnelige pasienter i Italia, brukte halvparten urtemedisiner i en eller annen form (24). Majoriteten av de som opplevde bivirkninger av slike urtemedisiner, rapporterte ikke dette til sin lege. Forfatterne

anbefaler derfor at helsepersonell må kartlegge egne pasienters bruk av alternative midler som urtemedisiner, og pasienter må informeres om at slike midler faktisk kan ha potente farmakologiske egenskaper, og i noen tilfeller skadelige effekter (24).

Mange gamle og nye legemidler er basert på substanser fra planter eller mikroorganismer. Naturmidler basert på planter, som ikke er godkjente legemidler, er ofte blandinger av mange substanser, gjerne markedsført i legemiddellignende form (25,26).

En forutsetning for forsvarlig bruk er derfor best mulig produktinformasjon, basert på pålitelig forskning om produktenes effekt og sikkerhet.

Effektforskning på alternative midler vil være en forutsetning for å gjøre slik behandling akseptert innenfor helsetjenesten (27). Det er nå økt forskningsinnsats på alternativ behandling i Norge, og en stor andel av ressursene går til Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin, NAFKAM, ved Universitetet i Tromsø (27).

Konklusjonen etter denne randomiserte og kontrollerte studien er at vi ikke kunne vise at bruk av guggul senker serumlipidnivåer på en klinisk signifikant måte som gir en mer fordelaktig serumlipidprofil hos pasienter med moderat forhøyet



totalkolesterol. Vi kan derfor ikke anbefale bruk av guggul på denne indikasjonen. Mer forskning må til før en endelig konklusjon omkring gugguls effekt og sikkerhet kan fastsettes.

## Referanser

1. Karolinska Institutet, Library, Stockholm, Sweden. History of Traditional Indian Medicine. [www.mic.ki.se/India.html](http://www.mic.ki.se/India.html) (1.4.2006)
2. Norges offentlige utredninger. Om lov om alternativ behandling av sykdom m.m. (6.3.4 Ayurvedisk medisin) NOU 1998:21.
3. Urizar NL, Moore DD. Gugulipid: a natural cholesterol-lowering agent. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 303-13.
4. Nityanand S, Srivastava JS, Asthana OP. Clinical trials with gugulipid. A new hypolipidaemic agent. *J Assoc Physicians India* 1989; 37(5):323-8.
5. Singh RB, Niaz MA, Ghosh S. Hypolipidemic and antioxidant effects of Commiphora mukul as an adjunct to dietarytherapy in patients with hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drug & Ther* 1994; 8: 659-64.
6. Chander R, Khanna AK, Kapoor NK. Lipid lowering activity of guggulsterone from Commiphora mukul in hyperlipaemic rats. *Phytother Res* 1996; 10: 508-11.
7. Chander R, Rizvi F, Khanna AK, Pratap R. Cardioprotective activity of synthetic guggulsterone (E and Z-isomers) in isoproterenol induced myocardial ischemia in rats: A comparative study. *Ind J Clin Biochem* 2003; 18: 71-79.
8. Dixit VP, Joshi S, Sinha R et al. Hypolipidemic activity of guggal resin (Commiphora mukul) and garlic (Alium sativum linn.) in dogs (Canis familiaris) and monkeys (Presbytis entellus entellus Dufresne). *Biochem Exp Biol* 1980; 16: 421-4.
9. Statistisk sentralbyrå: Dødsårsaker, 2003: Færre dør av hjerte-karsykdommer. [www.ssb.no\(1.4.2006\)](http://www.ssb.no(1.4.2006))
10. Maharishi Ayur-Veda Produkter. Produktbeskrivelse for kosttilskudd: CardioReuma og Triphala Plus. [www.vedisk-helse.com/](http://www.vedisk-helse.com/) (1.4.2006)
11. Szapary PO, Wolfe ML, Bloedon LT et al. Guggulipid for the Treatment of Hypercholesterolemia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290: 765-72.
12. Ulbricht C, Basch E, Szapary P et al. Guggul for hyperlipidemia: A review by the Natural Standard Research Collaboration. *Complement Ther Med* 2005; 13: 279-90.

13. Almendingen K, Lia Å. Forekomst av plantesteroler i kostholdet og plantesterolers hypokolesterolemiske effekter. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2661-65.
14. Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT et al. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. Science 2002; 296: 1703-6.
15. Cui J, Huang L, Zhao A et al. Guggulsterone Is a Farnesoid X Receptor Antagonist in Coactivator Association Assays but Acts to Enhance Transcription of Bile Salt Export Pump. J Biol Chem 2003; 278: 10214-20
16. Owsley E, Chiang JY. Guggulsterone antagonizes farnesoid X receptor induction of bile salt export pump but activates pregnane X receptor to inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene. Biochem Biophys Res Commun 2003; 304: 191-5.
17. Wu J, Xia C, Meier J et al. The hypolipidemic natural product guggulsterone acts as an antagonist of the bile acid receptor. Mol Endocrinol 2002; 16: 1590-7.
18. Maharishi Ayurveda. Homepage: quality control. [www.mapi.com/](http://www.mapi.com/) (1.4.2006)
19. DatabaseSør: ABC Matoppskrifter. E-nummer liste: (E 464): <http://www.matoppskrift.no/sider/Enummer400.asp> (1.4.2006)
20. Wang X, Greilberger J, Ledinski G et al. The hypolipidemic natural product Commiphora mukul and its component guggulsterone inhibit oxidative modification of LDL. Atherosclerosis 2004; 172: 239-46.
21. Burris TP, Montrose C, Houck KA et al. The Hypolipidemic Natural Product Guggulsterone Is a Promiscuous Steroid Receptor Ligand. Mol Pharmacol 2005; 67: 948-54.
22. Bianchi A, Cantu P, Firenzuoli F et al. Rhabdomyolysis caused by Commiphora mukul, a natural lipid-lowering agent. Anna Pharmacother 2004; 38: 1222-5.
23. Saper RB, Kales SN, Paquin J et al. Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. JAMA 2004; 292: 2868-73.
24. Ernst E. Herbal medicines - they are popular, but are they also safe? Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 1-2.
25. Hendset M, Lunder N, Refsum H et al. Kosttilskudd - forundringspakke i pilleform? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 750-1.
26. Pomp E. Urter med påstått medisinsk effekt. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 624-5.

27. Høie IM. Alternativ behandling inn i varmen via forskning. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 673.

Tabell 1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier.

**Deltakerne i undersøkelsen, kvinner og menn:**

1. **Alder:** 25-70 år
2. **Inklusjonskriterier:** total kolesterol mellom 6-8 mmol/L, og LDL over 4 mmol/L.
3. **Eksklusjonskriterier:** familiær hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, koronarsykdom, eller triglyserider over 4 mmol/L.

Tabell 2. Innhold i guggul-kapsler og Triphala Plus.

**Tabell 2. Innhold i Guggul-kapsler og Triphala Plus**

Produsenten: Maharishi Ayurveda Products International (MAPI), New Delhi India (18)

Kapslene var laget av hydroxypropylmethylcellulose (E 464; et fortykningsmiddel, stabilisator av viderebehandlet cellulose (19))



Bilde: *Commiphora mukul*

*Commiphora mukul* kjent som guggultreet, er medlem av *Burseraceae* familien og finnes i tørre områder i India, Bangladesh og Pakistan. Treet er lite og tettvokst med tornete grener. Det produserer en gulaktig harpiks i små kanaler lokalisert gjennom treet bark. Høstingen skjer ved en prosess kalt tapping, hvor innsnitt gjøres i barken og harpiks blir ekstrahert gjennom barken. Harpiksen hardner til før den samles opp. Treet tappes fra november til januar, og harpiksen samles opp i mai til juni (3).

**Guggul-kapslene;** 540mg guggul, naturlig rå guggul fra harpiksen til treet *Commiphora mukul* tilsatt:

- *Terminalia belerica* 45 mg (frukt fra et indisk tre, "Beheda Tree")
- *Terminalia chebula* 45mg (frukt fra et indisk tre, "Hirda")
- *Emblica officinalis* 45 mg (indisk stikkelsbær)
- ingefær 25 mg (*Zingiber officinale*; flerårig urt med jordstengel, brukes i folkemedisin blant annet mot kvalme, og som krydder)
- lang pepper 25 mg (røtter/underjordiske stengler)
- svart pepper 25 mg (*Piper nigrum*; buskformet slyngplante med frukter som inneholder pepperkorn, brukt som krydder og ulike tilstander i folkemedisinen)

**Triphala Plus** (kosttilskudd (10):

- *Terminalia belerica* 194 mg
- *Terminalia chebula* 350 mg
- *Emblica officinalis* 350 mg
- Roseblader 78 mg.
- Stivelse: opptil 1,00 gram per kapsel, overflatebehandling; talkum og magnesiumstearate (10).

Tabell 3. Laboratorieanalyser.

<b>Laboratorieanalyser utført på Rikshospitalet<sup>1</sup></b>		
<i>Baseline</i>	<i>etter 6 uker</i>	<i>etter 12 uker</i>
s-kreat		s-kreat
s-ALAT		s-ALAT
s-kolesterol	s-kolesterol	s-kolesterol
s-triglyserider	s-triglyserider	s-triglyserider
s-HDL	s-HDL	s-HDL
s-LDL	s-LDL	s-LDL

---

<sup>1</sup> Blodprøvene ble sendt til Rikshospitalet der de ble frosset ned og analysert på samme tidspunkt (3.okt 2003).

Tabell 4. Deltakerkarakteristika med sammenlignbare parametere i hhv behandlingsgruppe aktiv (guggul) og placebo ved inklusjon: lipidverdier<sup>1</sup>, alder og kjønn.

Beh.gruppe	Totalkolesterol Mean <sup>2</sup> ± SD	LDL-kolesterol Mean± SD
Aktiv gruppe (AG) <i>n</i> =	7,17 ± 0,70 22	4,93 ± 0,84 21
Placebogruppe (PG) <i>n</i> =	7,07 ± 0,65 21	4,96 ± 0,72 19
Beh.gruppe	Alder Mean ± SD	Kjønn Antall: K M
Aktiv gruppe (AG) <i>n</i> =	55,45 + 6.39 22	K=15 M=7
Placebogruppe (PG) <i>n</i> =	54,86 + 9,77 21	K=14 M=7

<sup>1</sup> Prøvene av total kolesterol og LDL-kolesterol tatt før randomisering ble analysert på ulike lokale laboratorier i Hedemark og Oppland, de øvrige analysene ble kjørt samtidig på Riskhospitalet.

<sup>2</sup> Gjennomsnittsverdier sammenlignet ved hjelp av X test, signifikansnivå ved  $p \leq 0,05$ .



Tabell 5. Resultater laboratorieprøver med gjennomsnittlig endring, og gjennomsnittsverdier av totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider, HDL-kolesterol, totalkolesterol/HDL-ratio, ALAT og kreatinin i behandlingsgruppe aktiv (AG =guggul) og placebo (PG) ved: intervensjonsstart, etter 6 og 12 uker<sup>1</sup>.

Beh.gruppe	Start Mean $\pm$ SD	6 uker Mean $\pm$ SD	12 uker Mean $\pm$ SD	Start til slutt Mean change
<i>Totalkolesterol</i>				
AG n =	7,08 $\pm$ 0,69 19	6,93 $\pm$ 0,89 18	6,83 $\pm$ 0,70 19	-0,25
PG n =	6,74 $\pm$ 0,74 18	7,03 $\pm$ 0,61 16	7,05 $\pm$ 0,60 17	+0,31
<i>LDL-kolesterol</i>				
AG n =	5,26 $\pm$ 0,74 19	5,07 $\pm$ 0,76 17	5,06 $\pm$ 0,83 19	-0,20
PG n =	4,99 $\pm$ 0,63 17	5,16 $\pm$ 0,45 16	5,26 $\pm$ 0,61 16	+0,27
<i>Triglyserider</i>				
AG n =	1,24 $\pm$ 0,55 19	1,19 $\pm$ 0,62 18	1,43 $\pm$ 0,70 19	+0,19
PG n =	1,25 $\pm$ 0,73 18	1,33 $\pm$ 0,54 16	1,11 $\pm$ 0,44 17	-0,14
<i>HDL-kolesterol</i>				
AG n =	1,43 $\pm$ 0,40 19	1,45 $\pm$ 0,46 17	1,34 $\pm$ 0,37 19	-0,09
PG n =	1,37 $\pm$ 0,34 17	1,38 $\pm$ 0,34 16	1,53 $\pm$ 0,39 17	+0,16
<i>Kolesterol/HDL-ratio</i>				
AG n =	5,42 $\pm$ 1,97 19		5,59 $\pm$ 2,08 19	+0,17
PG n =	5,26 $\pm$ 1,54 17		4,94 $\pm$ 1,46 17	-0,32
<i>ALAT</i>				
AG n =	16,86 $\pm$ 7,36 19		18,47 $\pm$ 7,48 19	+1,61
PG n =	16,33 $\pm$ 6,25 18		17,11 $\pm$ 5,52 18	+0,78
<i>Kreatinin</i>				
AG n =	69,32 $\pm$ 11,43 19		69,32 $\pm$ 10,01 19	0
PG n =	67,33 $\pm$ 11,76 18		69,11 $\pm$ 11,61 18	+1,78

<sup>1</sup> ALAT og kreatinin ble kun målt ved baseline og intervensjonsslutt. Kolesterol/HDL-ratio er tilsvarende vist i tabellen ved start og slutt.

Tabell 6. Behandlingseffekt etter 12 uker vist ved multippel regresjonsanalyse av parameterendring (lipidverdier) i forhold til utgangsverdi og randomisering.

Parameter	$\beta^1$ (95 % KI)	p-verdi
Totalkolesterol	0,346 ( 0,004 til 0,688)	0,047
LDL-kolesterol	0,315 (-0,075 til 0,705)	0,109
Triglyserider	-0,212 (-0,455 til 0,031)	0,085
HDL-kolesterol	0,171 ( 0,045 til 0,298)	0,010
Kolesterol/HDL-ratio	-0,203 (-0,733 til 0,327)	0,441

<sup>1</sup>  $\beta$ -verdien med 95 % konfidensintervall uttrykker behandlingseffekten etter 12 uker, justert for utgangsverdiene ved studiestart.

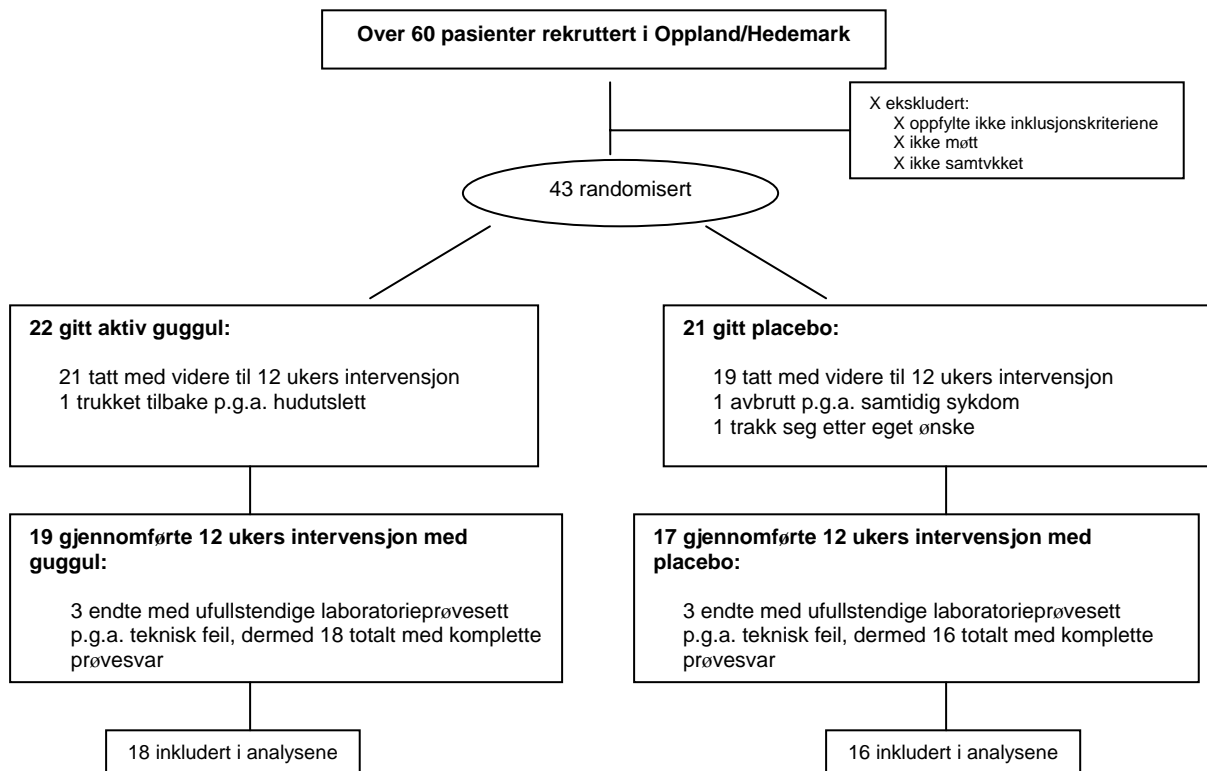
Tabell 7. Rapporterte bivirkninger hos pasienter i hhv guggul- og placebo-gruppe.

Type bivirkning	Guggul (n=22)	Placebo (n= 21)	p-verdi
Gastrointestinale			
<i>Løs mage/diaré</i>	4		
<i>Treg mage</i>	1	1	
<i>Endret smak</i>	1		
<i>Kvalm</i>	1		
Dermatologiske	1		
Økt slapphet	2		
Allmenne		3	
Til sammen	10 <sup>1</sup>	4 <sup>2</sup>	0,13 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> I aktiv gruppe: totalt 7 med gastrointestinale plager, 2 med plager assosiert til hypotyreose, 1 med dermatologisk reaksjon.

<sup>2</sup> I placebogruppen: Totalt 4 med ulike plager (treg mage, kviser, økt søvnbehov, utslett etter fysisk aktivitet)

<sup>3</sup> Forskjellen mellom gruppene ga en p-verdi på 0,13 ved kji kvadrat-analyse, 95 % KI=26,4 (-0,3 til 53,1). Konfidensintervallet er meget vidt, og omfatter så vidt 0: forskjellen var altså ikke signifikant.



Figur 2. Forsøksdesign og pasientflyt under undersøkelsen.